

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu:

„Ocena działania przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego agonisty dla receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w mysich modelach choroby wrzodowej żołądka.”

2. Czas trwania projektu 01.06.2020-31.12.2020

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): choroba wrzodowa żołądka, receptory dla adiponektyny, AdipoRon, zapalenie

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych)

A. Badania podstawowe – PB5 – układ żołądkowo-jelitowy z uwzględnieniem wątroby

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

A. Badania podstawowe – PB5 – układ żołądkowo-jelitowy z uwzględnieniem wątroby

Celem niniejszego projektu jest zweryfikowanie hipotezy, że aktywacja receptorów dla adiponektyny może wykazywać działanie gastroprotecyjne w chorobie wrzodowej żołądka.

Choroba wrzodowa żołądka to jedna z najczęściej diagnozowanych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego o wieloczynnikowej etiologii. Zapadalność na chorobę wrzodową żołądka stale rośnie zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Co ważne, w dzisiejszych czasach obserwowany jest, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, wzrost zapadalności na chorobę wrzodową żołądka niezwiązaną z infekcją *Helicobacter pylori*. Mimo dostępności szerokiej gamy leków skuteczność terapii jest niedostateczna. Dodatkowo, część pacjentów nie reaguje na zastosowane leczenie oraz zgłasza uciążliwe objawy niepożądane stosowanej terapii. Stąd konieczność całkowitego wyjaśnienia patomechanizmów biorących udział w rozwoju choroby, co umożliwi postęp w skutecznym leczeniu pacjentów.

Według obecnie dostępnej wiedzy coraz większą rolę w patofizjologii choroby wrzodowej żołądka odgrywają zaburzenia w obrębie produkcji prostaglandyn oraz innych cytokin prozapalnych. Wpływ na to mogą mieć hormony tkanki tłuszczowej, w tym adiponektyna. U pacjentów otyłych obserwuje się m.in. zmniejszony poziom adiponektyny, która ma właściwości przeciwzapalne.

W swoich badaniach chcielibyśmy zbadać mechanizm przeciwzapalnego działania adiponektyny w chorobie wrzodowej żołądka. Dotychczas w literaturze opisano, że myszy nie produkujące adiponektyny generują większy stan zapalny w porównaniu do myszy typu dzikiego.

Wyniki tego projektu mogą się przyczynić do lepszego poznania roli receptorów dla adiponektyny w stanie zapalnym żołądka. W dalszej perspektywie prowadzone badania mogą doprowadzić do zaprojektowania nowych leków.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa, *Mus musculus*, szczep BALB/c, płęć samce. Liczba użytych zwierząt: 58

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, zweryfikowałem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

_×_EBSCO; _×_PUBMED; _×_Google Scholar; _×_ScienceDirect; _×_Web of Science (JCR);

Wykorzystałem słowa kluczowe:

Choroba wrzodowa żołądka, adiponektyna, stan zapalny żołądka

Zastąpienie:

Po zapoznaniu się z istniejącą literaturą stwierdzam, że zbadanie wpływu aktywacji receptorów dla adiponektyny wymaga badań z użyciem organizmie żywym. Ponadto układ pokarmowy myszy posiada podobną budowę anatomiczną i fizjologię do układu pokarmowego człowieka. Użycie myszy pozwoli zatem na najlepsze odwzorowanie choroby u człowieka; jednocześnie opisane procedury nie mogą zostać zastąpione przez badania z użyciem linii komórkowych, a zwierzęta kręgowie nie mogą zostać zastąpione innym modelem. Z uwagi na brak danych klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania danego związku u ludzi, badania na ochotnicach byłby niedopuszczalne. Podsumowując, nie istnieje inna zadowalająca z naukowego punktu widzenia metoda, w której nie używane byłyby zwierzęta laboratoryjne mogąca dostarczyć wiarygodnych wyników.

Ograniczenie:

Na podstawie istniejącej literatury i zgodnie z analizą statystyczną liczba zwierząt laboratoryjnych użyta w tym projekcie została ograniczona do niezbędnego minimum.

W ramach tego projektu tak dobrano gatunek i szczep zwierząt laboratoryjnych oraz modele choroby wrzodowej żołądka, aby zapewnić jak największą powtarzalność wyników. Wybrane modele choroby wrzodowej są relatywnie proste w porównaniu do innych dostępnych w literaturze, nie wymagają przeprowadzania skomplikowanych zabiegów chirurgicznych lub wielokrotnych podań substancji. Co ważne, wybrane do badań modele cechuje bardzo niska śmiertelność, dzięki czemu ilość zwierząt jest

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

zredukowana do absolutnego minimum jednocześnie zachowując możliwość uzyskania wyników istotnie statystycznych.

Udoskonalenie:

Podanie dożołądkowe wykonywane jest rutynowo przez wykwalifikowanych badaczy mających wieloletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami. Objętość stosowanych substancji została ustalona na podstawie danych literaturowych, opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Wybrana objętość stosowana w podaniu dożołądkowym nie powoduje nadmiernego rozdęcia żołądka u myszy laboratoryjnej i tym samym dodatkowego cierpienia. Sonda dożołądkową zakończona jest „na tępo”, dzięki temu nie powoduje urazów mechanicznych jamy ustnej, gardła i przełyku zwierzęcia podczas wykonywania podania.

Samce myszy domowej przebywając w większej ilości w klatkach przez długi czas mogą wykazywać agresję w stosunku do innych myszy. Wybrany do badań szczep myszy domowej cechuje względnie niska agresywność wewnątrzklatkowa, tym samym dołożono wszelkich starań, aby myszy doznały jak najmniejszego cierpienia oczekując na eksperyment (Lidster, K., Owen, K., Browne, W.J. et al. Cage aggression in group-housed laboratory male mice: an international data crowdsourcing project. Sci Rep 9, 15211 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51674-z>)

Dodatkowo zwierzęta laboratoryjne przebywają w odpowiednich klatkach wzbogaconych o papierową rolkę pozwalającą na obniżenie poziomu stresu zwierząt. Modele choroby wrzodowej żołądka zostały tak wybrane, aby dostarczyć jak najmniejszych cierpień dla zwierząt. Planowane eksperymenty są krótkie (1 dzień) oraz w ich obrębie wykonuje się mało dotkliwych czynności (3 podania dożołądkowe/myszy). Dodatkowo celem zminimalizowania cierpienia u zwierząt zrezygnowano z pobierania krwi do dalszych badań.

Niestety, podczas wykonywanych procedur nie jest możliwe zastosowania środków znieczulających (np. izofluran) i/lub przeciwbólowych (np. opioidy), gdyż uznano, że mogłyby one wpłynąć na przebieg procedur, a uzyskane wyniki mogłyby być niezetelne. Wynika to z przeciwzapalnych właściwości anestetyków (Björck S et al., Dig Dis Sci. 1997 Apr;42(4):824-32; Arlander E et al, Aliment Pharmacol Ther. 1996 Feb;10(1):73-81; Chiang N et al, PLoS One. 2008 Apr 2;3(4):e1879. doi: 10.1371/journal.pone.0001879) i analgetyków (Jirkof P, Lab Anim (NY). 2017 Mar 22;46(4):123-128. doi: 10.1038/labani.1216; Docherty MJ et al., Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011 Sep;7(9):592-601)

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.